

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup>:</b> <b>A61K 31/725, 31/07, 7/48 // (A61K 31/725, 31:07)</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/06409</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 19. Februar 1998 (19.02.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/04446 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 14. August 1997 (14.08.97) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 32 840.3 14. August 1996 (14.08.96) DE <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> LANDSBERGER, Albert (DE/DE); Lerchenweg 6, D-69226 Nußloch (DE). LANDSBERGER, Malte (DE/DE); Lerchenweg 5, D-69226 Nußloch (DE). <b>(74) Anwalt:</b> GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR & SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 57, D-80538 München (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, JP, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
<b>(54) Title:</b> COMPOSITION CONTAINING VITAMIN A AND ITS USE, IN PARTICULAR AGAINST SKIN DISEASES <b>(54) Bezeichnung:</b> VITAMIN A-HALTIGE ZUSAMMENSETZUNG UND DEREN VERWENDUNG INSBESONDERE GEGEN HAUTERKRANKUNGEN <b>(57) Abstract</b> The invention concerns a composition which contains at least one polyanion, in particular a linear polyanion, a vitamin A and/or a vitamin A precursor. The novel composition is suitable in particular for use against skin diseases. <b>(57) Zusammenfassung</b> Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Zusammensetzung, die mindestens ein Polyanion, insbesondere ein lineares Polyanion, ein Vitamin A und/oder eine Vorstufe von Vitamin A enthält. Diese neue Zusammensetzung ist insbesondere zur Verwendung gegen Hauterkrankungen geeignet.		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GR	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Vitamin A-haltige Zusammensetzung und deren Verwendung  
insbesondere gegen Hauterkrankungen

Die Erfindung bezieht sich auf eine neue Vitamin A-haltige Zusammensetzung und deren Verwendung.

Krankhafte Veränderungen der Haut sind auf die verschiedensten Ursachen zurückzuführen und zeigen die unterschiedlichsten Ausprägungen. Auslöser können Krankheitserreger sein, wie beispielsweise Bakterien, Pilze, Viren; Fremdstoffe, beispielsweise Pflege- und Arzneimittel oder Reiz- und Giftstoffe, wie beispielsweise Insektengifte. Hinzu kommen bösartige Gewebeentartungen, die entweder ihren Ursprung im Bereich der Haut haben oder Absiedelungen von Organkrebsen sind. Verbunden sind Hauterkrankungen mit Symptomen, wie Veränderungen der Farbe und Form, von der einfachen Rötung bis zur tiefen Geschwürbildung, mit Mißempfindungen und Schmerzen.

Behandelt werden Hauterkrankungen sowohl systemisch (Präparate zum Einnehmen) als auch lokal, hier insbesondere mit Zubereitungen in Form von Cremes, Salben oder Gelen. Häufig weisen die eingesetzten Arzneimittel jedoch auch eine Reihe von unerwünschten Wirkungen auf. So haben beispielsweise bei virusbedingten Hauterscheinungen, wie zum Beispiel Herpes, verabreichte Cremes häufig Rötungen, Eintrocknungen, Juckreiz, Abschuppung sowie Brennen und Stechen auf den behandelten Hautstellen zur Folge. Die bei einer Reihe von Dermatosen verabreichten Kortikoide können zur Änderung der Hautpigmentierung und/oder zu Folliculitis führen, Sekundärinfektionen begünstigen sowie die Wundheilung verzögern. Oral verabreichte Medikamente zur Behandlung schwerer Verhornungsstörungen führen im Extremfall zu Osteoporose, Onicholyse und epidermaler Nekrolyse.

Der vorliegenden Erfindung lag das technische Problem zugrunde, eine Zubereitung, insbesondere gegen Erkrankungen der Haut, mit

guter Verträglichkeit, möglichst raschem Wirkungseintritt und höherer Effektivität als die bislang zur Verfügung stehenden Zubereitungen bereitzustellen.

Dieses Problem wird erfindungsgemäß durch eine Zusammensetzung gelöst, die mindestens ein Polyanion, insbesondere ein lineares Polyanion, ein Vitamin A und/oder eine Vorstufe von Vitamin A enthält.

Den Grundbaustein des Polyanions bildet vorzugsweise ein Disaccharid, insbesondere ein Glykosaminoglykan oder Derivat davon. So wird als Polyanion vorzugsweise Chondroitinpolysulfat, Dermatanpolysulfat, Pentosanpolysulfat oder Heparin eingesetzt.

Hochmolekulare Polyanionen, wie Chondroitinpolysulfate und Dermatanpolysulfate, weisen ein mittleres Molekulargewicht von 20000 bis 60000 Dalton auf. Weitere, erfindungsgemäß einsetzbare Polyanionen besitzen ein Molekulargewicht von mehr als 5000 bis 15000, insbesondere im Bereich von 8000 bis 12000. Die ebenfalls einsetzbaren, niedermolekularen Polyanionen, wie Pentosanpolysulfat, weisen ein Molekulargewicht im Bereich von 1500 bis 5000 Dalton auf.

Vitamin A und Provitamin A können synthetischen oder natürlichen Ursprungs sein; erfindungsgemäß wird als Vitamin A vorzugsweise Retinol, insbesondere Retinolpalmitat, und als Vorstufe des Vitamins A insbesondere Beta-Carotin eingesetzt.

Es zeigte sich überraschenderweise, daß die erfindungsgemäße Zubereitung für die Behandlung einer Reihe von Hauterkrankungen sehr gut geeignet ist, insbesondere für die Behandlung überschießender Narbenbildungen und Verhornungen, Bindegewebsverhärtungen, oberflächlichen Entzündungen (Furunkel), virusbedingten Hauterscheinungen, wie beispielsweise Herpes simplex labialis, schlecht heilenden Hautrissen (Rhagaden) und Hautpilzerkrankungen. Bei

Entzündungen oberflächlicher Venen, ausgelöst durch zytostatische Chemotherapeutika, klingen die Symptome nach ungewöhnlich kurzer Zeit ab. Bei der seltenen fortschreitenden generalisierten Sklerodermie werden bereits verhärtete Hautstellen wieder geschmeidig. Darüberhinaus ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung aber auch zur Behandlung von oberflächlichen Gewebeentartungen einsetzbar: So kann bei oberflächlichen Absiedelungen von Organkrebsen eine zumindest teilweise Rückbildung mit anschließender normaler Hautneubildung erreicht werden. Desweiteren eignet sich die Zubereitung auch als Kosmetikum und zeigt als Körper- bzw. Hautpflegemittel ebenfalls günstige Effekte.

Die bekannteste und sehr genau untersuchte Wirkung anionischer Linearpolymere ist die Hemmung der Blutgerinnung. Je nach Struktur des Polymers werden unterschiedliche Faktoren des Gerinnungssystems mit unterschiedlicher Intensität beeinflusst (Schmützler W.: Störungen der Blutgerinnung, in: Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie; Herausgeber: Füllgraf G., D. Palm, Seite 145 bis 154, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1986). Bei der tumorzellzerstörenden Wirkung dieser Substanzen scheint die gerinnungshemmende Aktivität nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (Paresh C. R. et al.: Evidence that Sulfated Polysaccherides Inhibit Tumor Metastasis by Blocking Tumor-Cell-Derived Heparanases; Int. J. Cancer 40, 1987, Seite 511 - 518). Wegen der dadurch erforderlichen Dosisbegrenzung bei systemischer Anwendung ist sie zum Teil sogar ein unerwünschter Effekt.

Lineare Polyanionen greifen nicht nur direkt Tumorzellen an (Landsberger A.: Die Wirkung von Heparinoiden auf den Ehrlich-Ascites-Tumor bei Mäusen; Med. Welt 22, 1963, Seite 1222 bis 1233), sondern verstärken die gleichgerichtete Wirkung anderer Substanzen. Entsprechende therapeutische Zubereitungen, enthaltend anionische Linearpolymere und zytostatische Chemotherapeutika, wurden bereits patentiert (DE 3220326C2 und 3249658C2, US-A-4,710,493 und 4,738,955; CDN-B-1227427; EP

0176769B1) und befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung (Landsberger A., M. Landsberger: Tumorselektive Einschleusung zytostatischer Chemotherapeutica durch sulfatierte Glykosaminoglykane; TW. Gyn., k. 2, 5, 1989, Seite 307 bis 314). Zu den vielfältigen, experimentell gesicherten Wirkungen anionischer Linearpolymere gehören: die Hemmung der Vermehrung bestimmter Viren (Baba M. et al.: Sulfated Polysaccharides are Potent and Selective Inhibitors of Various Enveloped Viruses, Including Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, Vesicular Stomatitis Virus, and Human Immunodeficiency Virus; Antimicrobial Agents and Chemoth. 32, 11, 1988, Seite 1742 bis 1745; Museteanu C., H. Voss: Sulfatierte Glykosaminoglykane als Virusinhibitoren, 3. Mitteilung: zur Ermittlung der Grundlagen einer Therapie von Viruskrankheiten mit Glykosaminoglykanpolysulfaten im Tierversuch; Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A231, 1975, Seite 375 bis 388), die Verstärkung der Wirkung von Wachstumsfaktoren (Nagasaki T., M. A. Lieberman: Heparin Potentiates the Action of Plasma Membrane-Associated Growth Stimulatory Activity; J. of Cellular Phys. 133, 1987, Seite 365 bis 371) und die Blockierung von Enzymen, die zur Entzündungs- und Geschwulstausbreitung durch den Abbau von Bestandteilen der Grundsubstanz des Bindegewebes beitragen (Greiling H., M. Kaneko: Die Hemmung lysosomaler Enzyme durch ein Glykosaminoglykanpolysulfat; Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23, 593, Seite 597 bis 1973).

Desweiteren sind lineare Polyanionen aus Disaccharideinheiten selbst ein wesentlicher Bestandteil der Grundsubstanz. Im Bindegewebe des Menschen finden sie sich als Glykosaminoglykane, vor allem Chondroitinsulfat, überwiegend an Eiweißkörper zu Proteoglykanen bzw. Glykoproteinen gebunden. Sie beeinflussen den gesamten Stoffaustausch zwischen den versorgenden Blutgefäßen und den Zellen, bestimmen mit den Wassergehalt, die Ionen- und Metabolitenkonzentration, wirken als selektiver Filter und haben Abwehrfunktion. Sie fördern den Zusammenhalt der Fasern der Grundsubstanz und sind



wahrscheinlich auch an der Bildung der Kollagenfasern aus Mikrofibrillen beteiligt (Bucher O., H. Wartenberg: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen; Seite 146 bis 163, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto 1989; Junqueira, L. C., J. Carneiro: Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen; Seite 151 bis 171, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1991).

Aus der Gruppe der anionischen Linearpolymere werden bei der Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten vor allem das Heparin und heparinähnliche Substanzen (z. B. Pentosanpolysulfat) genutzt. Injiziert werden die Substanzen zur Thrombose- und Embolieprophylaxe, zur Behandlung von frischen Gefäßverschlüssen, zur Gerinnungshemmung bei operativen Eingriffen mit extrakorporalem Kreislauf, bei Verbrauchskoagulopathie, bei Durchblutungsstörungen und Hyperlipidämie; lokal verabreicht man sie bei oberflächlichen Venenveränderungen, auch entzündlicher Natur, Durchblutungsstörungen, stumpfen Traumata, Frostschäden, Hämorrhoiden, Sehnenscheidenentzündungen, Insektenstichen und bei Herpes simplex labialis, besonders in der frühen Ausprägungsphase. Als Arzneimittel zugelassen sind auch fixe Kombinationen, z. B. mit Zinksulfat oder antientzündlichen Pflanzenextrakten (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (Hrsg.): Rote Liste 1996; ECV, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. 1996).

Neben seiner Funktion als prosthetische Gruppe lichtempfindlicher Pigmente (Auge) greift das Vitamin A regulierend in die Vermehrung oberflächlicher Gewebe (Epithelien) und Bindegewebszellen ein und unterstützt die regelgerechte Ausdifferenzierung der Zellorganellen. Vitamin A ist außerdem ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembran und hat Einfluß auf die Bildung schleimsezernierender Zellen. Diese Zellen produzieren Glykoproteine, deren Zuckeranteil sich vor allem aus Glykosaminoglykanen (früher als Mucopolysaccharide

bezeichnet) zusammensetzt. Möglicherweise wird der für die Biosynthese anionischer Linearpolymere erforderliche Schwefel durch Vitamin A aktiviert (Sailer S.: Verdauung, Vitamine; in: Funktionelle Pathologie; Hrsg.: Wick G. et al., Seite 578, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1989; Strohmeyer G.: Vitaminstoffwechsel; in: Siegenthaler W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie; Seite 221, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1994).

Vitamin-A-Mangelsymptome sind Nachtblindheit, übermäßige Verhornung der Hautoberflächen, Austrocknung der Binde- und Hornhaut des Auges, Eintrübung und Erweichung der Hornhaut, Infektion, Erblindung, Wachstumsstörungen, Zeugungsunfähigkeit, Mißbildungen. Demgegenüber kann aber auch die Überdosierung von Vitamin A zu Störungen führen, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Juckreiz, Ablösung von Haut und Schleimhaut und Mißbildungen (Wolfram G.: Körper und Umwelt, Ernährung; in: Hierholzer K., R. F. Schmidt (Hrsg.): Pathophysiologie des Menschen; Seite 38.1 bis 14, Ed. Medizin, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Basel, Cambridge, New York 1991).

Therapeutisch eingesetzt werden Vitamin A und seine Derivate neben der Substitution bei Mangelercheinungen vor allem bei Veränderungen von äußeren und inneren Hautoberflächen, z. B. Akne, Seborrhoe, Hyperkeratosen und Dyskeratosen, Verletzungen der Hornhaut des Auges und zur Förderung der Wundheilung. Versucht wird auch, die Empfindlichkeit bösartiger Tumore gegenüber ionisierenden Strahlen und Zytostatika durch Vitamin A zu erhöhen. Verabreicht wird Vitamin A sowohl systemisch (oral) als auch topisch (Tropfen, Öle, Salben). Verbreitet sind fixe Kombinationen, z. B. mit anderen Vitaminen, wie beispielsweise Vitamin E (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (Hrsg.): Rote Liste 1996; ECV, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. 1996; Merck AG (Hrsg.): Vitamine in der ärztlichen Praxis; Darmstadt 1962).

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird vorzugsweise kutan, d. h. äußerlich durch Auftragen auf die Haut, insbesondere in Form einer dermatologischen Zubereitung, verabreicht. Dermatologische Zubereitungen umfassen beispielsweise Umschläge und Pasten, vorzugsweise aber Salben, Gele, Lotionen oder Puder, gegebenenfalls mit zusätzlichen Hilfsstoffen. Bei topischer Applikation solcher Zubereitungen werden die Wirkstoffe in einer Konzentration durch die Hornhaut resorbiert, die ausreicht, um zum Beispiel eine übermäßige Verhornung auf ein Normalmaß zu senken.

Die benötigte Dosierung der Wirkstoffe wird in Abhängigkeit von üblichen Faktoren, wie der Natur und Schwere der Erkrankung, vom Arzt festgelegt. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung 10 bis 15000 mg, insbesondere 50 bis 1000 mg, ganz besonders bevorzugt 100 bis 300 mg Polyanion pro 250000 I.E. bis 10 Mio. I.E. Vitamin A.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft parenteral verabreichbare Zusammensetzungen, wie Lösungen, die zur Injektion geeignet sind und die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthalten. Beispielsweise können solche Lösungen durch intravenöse Infusion in den Körper eingebracht werden. Diese Art der Verabreichung ist insbesondere auch zur Behandlung von Krebs angezeigt.

Wirksame Dosierungen für beispielsweise Patienten mit fortgeschrittenen epithelialen und mesenchymalen Geschwülsten lagen in dem Bereich von 50.000 bis 2.000.000 IE Vitamin A, vorzugsweise 150.000 bis 1.200.000 IE Vitamin A, in öliger Lösung zur intramuskulären Injektion, wobei weiterhin 50 bis 1000 mg, vorzugsweise 200 bis 600 mg, Pentosanpolysulfat in der Infusionslösung vorliegen. Dabei kann die vitaminhaltige Lösung und die pentosanpolysulfathaltige Lösung auch getrennt voneinander verabreicht werden. Bei der getrennten Verabreichung der Vitamin A Lösung und der Pentosanpolysulfatlösung wird letztere beispielsweise in 250 ml

5%ige Glucose oder 250 ml isotonische Kochsalzlösung infundiert. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird die Vitamin A-haltige Lösung intramuskulär verabreicht während die Pentosanpolysulfatlösung intravenös verabreicht wird. Die Anzahl der Wiederholungen der Injektionen hängt vom Krankheitszustand des Patienten ab, jedoch hat sich ein Schema mit einer Verabreichung von 1 bis 2 mal pro Woche über 4 bis 12 Wochen als erfolgreich erwiesen. In Einzelfällen sind Behandlungen über einen längeren Zeitraum erforderlich.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Es wurden Verabreichungen bei Venenentzündungen und überschießender Narbenbildung mit folgender Zusammensetzung durchgeführt:

400 mg PPS (Pentosanpolysulfat), 3 Mio. I. E. Retinopalmitat auf 100 g Basiscreme.

Bei oberflächlicher Ausbildung von Geschwülsten (Hautabsiedelungen bei Organkrebs) sind dagegen erheblich höhere Konzentrationen erforderlich:

1500 bis 15000 mg PPS, 5 bis 8 Mio. I.E. Retinolpalmitat auf 100 g Basiscreme.

Klinische Beobachtungen zeigten, daß bei einigen Patienten mit oberflächlichen Absiedelungen von Organkrebsen eine zumindest teilweise Rückbildung mit anschließender normaler Hautneubildung zu erreichen ist. Bei Patienten mit ausgedehnten Entzündungen oberflächlicher Venen, ausgelöst durch zytostatische Chemotherapeutika, klangen die Symptome nach ungewöhnlich kurzer Zeit ab. Bei einer Patientin mit der seltenen fortschreitenden generalisierten Sklerodermie wurden bereits verhärtete Hautstellen wieder geschmeidig. Darüber hinaus wurden günstige Effekte bei mehreren Patienten und Patientinnen beobachtet, bei denen oberflächliche Entzündungen

(Furunkel), Herpex simplex labialis, schlecht heilende Hautrisse (Rhagaden), überschießende Verhornung oder bislang erfolglos behandelte Hautpilzkrankungen vorlagen.

Bisher wurden ca. 40 Patienten mit Injektionslösungen enthaltend die erfindungsgemäße Zusammensetzung behandelt, wobei die Vitamin A-haltige Lösung jeweils intramuskulär verabreicht wurde, während die Pentosanpolysulfatlösung intravenös verabreicht wurde. Es wurden in praktisch allen Fällen Verbesserungen des Krankheitsbildes beobachtet. So gelang es bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und reduziertem Allgemeinzustand eine deutliche Verbesserung des Befindes zu erreichen. Darüberhinaus wurden Hinweise erhalten, daß neben der Befindungsverbesserung auch eine meßbare Tumorverkleinerung einherging. Schließlich wurde bei einigen Patienten, die neben ihrer Krebserkrankung auch unter Beschwerden des rheumatischen Formenkreises litten ein Rückgang auch der rheumatischen Beschwerden beobachtet.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten nur selten auf und beschränkten sich in der Regel auf Hauterscheinungen, wie Jucken oder Schuppung, Anstieg der Leberenzyme, GOT, GPT und  $\gamma$ GT, sowie mäßige Schmerzsymptomatik, die über etwa 1 bis 2 Tage anhielt. Alle unerwünschten Nebenwirkungen waren voll reversibel.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein Polyanion, ein Vitamin A und/oder eine Vorstufe von Vitamin A.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyanion ein lineares Polyanion ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Grundbaustein des Polyanions ein Disaccharid ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyanion ein Glykosaminoglykanpolysulfat oder Derivat davon ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyanion ausgewählt wird aus Chondroitinpolysulfat, Dermatanpolysulfat und Pentosanpolysulfat.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Vitamin A Retinolpalmitat ist.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorstufe des Vitamin A Beta-Carotin ist.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung ungefähr 10 mg bis ungefähr 15000 mg Polyanion pro 250000 I.E. bis 10 Mio. I.E. Vitamin A enthält.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Salbe, Gel, Lotion, Puder, oder Lösung.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Kosmetikum.

12. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung überschießender Narbenbildung, Bindegewebsverhärtungen, Reizungen oberflächlicher Venen, Geschwüren, oberflächlicher Ausprägung von Geschwülsten, insbesondere Krebs, virusbedingten Hauterscheinungen und/oder Hautpilzerkrankungen.

13. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Körperpflege.

14. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur intramuskulären/intravenösen Behandlung bösartiger Geschwülste

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**